Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. Beumer).

Ueber die Choreabehandlung mit Nirvanol.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
hohen Medizinischen Fakultät
der
Georg-August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von

Karl Franke
Medizinalpraktikant an der Universitäts-Frauenklinik
zu Göttingen.

Göttingen
Gedruckt bei August Schönhütte & Söhnen, Grone (Kr. Göttingen).
1929

Referent: Prof. Dr. Beumer.

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1930.

Die Therapie der Chorea teilt sich in eine medikamentöse und eine Allgemeinbehandlung. Da bei jedem choreakranken Kinde die Gefahr einer Endokarditis besteht, sind selbst leichte Fälle im Bett zu halten und müssen möglichst isoliert und von Erregungen ferngehalten werden. Unterstützend wird dabei gern die beruhigende Wirkung hydriatischer Prozeduren in Form von warmen Bädern oder lauen Ganzpackungen herangezogen. Da die Chorea infolge der dauernden Muskelaktionen stark zehrt, ist neben dieser Ruhighaltung besonderer Wert auf reichhaltige Ernährung zu legen. In Fällen schwerster motorischer Unruhe sind die Kinder durch Polsterung der Seitenteile des Bettes vor Verletzungen zu schützen. Von Medikamenten kommen drei Gruppen in Betracht, nämlich Sedativa, Roborantia und Antirheumatica.

Antirheumatische Mittel sind nur indiziert, wenn rheumatische Erscheinungen vorausgegangen oder noch nachweisbar sind, und auch dann sind sie im Erfolg nicht immer zufriedenstellend. Zur Verbesserung des Allgemeinbefindens und Hebung des Ernährungszustandes ist wohl das Arsen das am häufigsten angewandte Mittel, das als Fowlersche Lösung tropfenweise in steigender und fallender Dosis gegeben wird. Das Salvarsan als Arsenderivat zeigt gegenüber der oralen Anwendung des Arsens keine größere Wirkung. Da irgendwelche spezifischen Mittel bei der Chorea nicht bekannt sind, stehen von den Medikamenten wohl die Sedativa als reine Symptomatica an erster Stelle; man will damit eine Herabsetzung der gesteigerten Erregbarkeit und der unruhigen Bewegungen erzielen. Neben Brompräparaten und Chloralhydrat wendet man das Luminal und in schweren Fällen wohl auch Morphin an. Eine kausale Therapie zu betreiben ist nicht möglich, da es

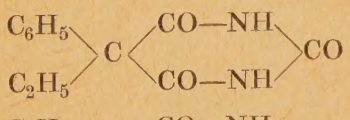
bisher nicht gelungen ist, einen Erreger der Chorea nachzuweisen, obwohl ihre infektiöse Aetiologie wohl allgemein anerkannt ist. Anamnestisch läßt sich in den meisten Fällen ein Gelenkrheumatismus, eine Angina, ein Scharlach oder ein anderer Infekt als ursächlicher Faktor festsellen, sodaß man mit Heubner die Chorea unbedingt als ein rheumatisches Aequivalent, allerdings mit verschiedener Aetiologie auffassen kann. In einzelnen Fällen spielt wohl auch familiäre Belastung eine nicht zu unterschätzende Rolle — so eine mehr oder weniger ausgeprägte neuropathische Konstitution — besonders im Verein mit von außen kommenden Schädigungen als auslösendes Moment. Die bakteriologischen Untersuchungen nach der Genese der Chorea verliefen, wie gesagt, bisher stets resultatlos, sodaß man die Erkrankung wohl als Folge einer Intoxikation der Hirnrinde durch die Stoffwechselprodukte von bisher nicht nachweisbaren Mikroorganismen auffassen kann. Die Krankheit mit ihren schnellen, ungeordneten, zwecklosen Zuckungen und Bewegungen hat ihren Sitz in den subkortikalen Ganglienzellen des extrapyramidalen Systems. Zirkumskripte Läsionen im Bereich des Corpus striatum oder kleine Herde im Thalamus, die im Sinne eines Reizes wirken, sind dafür verantwortlich, daß die normalerweise vom Corpus striatum ausgehende Hemmung fortfällt und die thalamischen Zentren eine besondere Ueberfunktion erlangen. Ob dabei lokale Gefäßwanderkrankungen bzw. Angiospasmen oder aber eine Giftaffinität bestimmter Gewebselemente eine Rolle spielen, bleibt noch zu entscheiden.

Bei den immer neuen Versuchen, die Chorea medikamentös durch Sedativa zu beeinflussen, wandte man vor etwa vierzehn Jahren erstmalig das Nirvanol, ein Phenyläthylhydantoin an, das jedoch in seiner beabsichtigten Wirkung als Sedativum den anderen bewährten Beruhigungsmitteln durchaus nicht überlegen war, sondern infolge unerwünschter Nebenerscheinungen in Form von Fieber, Exanthem und Blutbildveränderungen bald eine mißfällige Beurteilung fand. Die genauen Beobachtungen dieser geradezu als Nirvanolkrankheit bezeichneten Symptome an den Würzburger und Münchner Kinderkliniken sollten jedoch bald

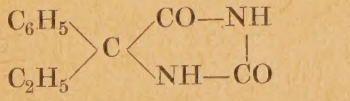
ie Bedeutung des Nirvanols als Antichoreaticum darlegen, wenn uch der therapeutische Effekt nicht in der ursprünglich gedachten edativen Wirkung zu suchen war. Es zeigte sich, daß durch iese Therapie eine Umstimmung des ganzen Organismus statt- and, durch die entweder die ultravisiblen Erreger selbst vernichtet der ihr Toxin paralysiert wurde, oder aber, daß nach Art un- pezifischer Proteinkörperwirkung eine günstige Beeinflussung der ei Chorea erkrankten Stammganglien durch eine anaphylaktische Reaktion hervorgerufen wurde.

Von der ursprünglichen Anwendung des Nirvanols als Schlaf- nd Beruhigungsmittel ist man abgekommen; seine sedative Wirkung wird zu sehr beeinträchtigt durch die sog. Neben- rscheinungen, die wir gerade als den wesentlichen Faktor ei der Choreatherapie kennen lernen werden. Das Nirvanol ist hemisch γ-γ-Phenyläthylhydantoin. Es besteht aus farb- und eruchlosen Kristallblättchen, die nahezu geschmacklos sind. Es öst sich in kaltem Wasser 1 : 1650, in heißem Wasser 1 : 110, n Alkohol 1 : 20; sein Schmelzpunkt liegt bei 199—200°. Die harmakologische Prüfung durch Herrn Prof. Straub in Freiburg rgab, daß das Mittel eine gute schlaferzeugende Wirkung besitzt, hne Blutdrucksenkung infolge zentraler oder peripherer Gefäß- ähmung oder Störung in der Atmung hervorzurufen. Seine nar- otische Wirkungsstärke ist ähnlich der des Luminals, aber von wesentlich geringerer Toxizität. Beide Stoffe sind Phenyl-äthyl- ubstituierte Ureide, d. h. Verbindungen, die aus Harnstoff und Hydroxyl enthaltenden Körpern (Säuren oder Oxysäuren) unter Wasseraustritt entstehen. Die beiden Verbindungen unterscheiden ich nur durch die zweite CO-Gruppe, die im Luminal enthalten st, im Nirvanol dagegen fehlt. Ihre Strukturformeln sind:

Luminal:



Nirvanol:



Ueber die Wirkungsweise des Nirvanols im Organismus herrscht noch keine einheitliche Auffassung. Das auftretende Exanthem läßt an anaphylaktische Vorgänge denken, ähnlich wie bei der Serumkrankheit. Man nimmt an, daß durch Kuppelung eines im Nirvanolmolekül vorhandenen Radikals mit dem menschlichen Eiweißmolekül Körpereiweiß in körperfremdes Eiweiß umgewandelt wird und daß es bei abermaliger Aufnahme des Mittels an einer bestimmten Grenze zu Ueberempfindlichkeitserscheinungen kommt. Die Heilwirkung des Nirvanols beruht also nicht etwa auf seiner sedativen Komponente; es wirkt vielmehr als Antigen, erzeugt Antikörper, und diese reagieren mit dem noch im Körper befindlichen Nirvanol in Gestalt einer anaphylaktischen Reaktion, der sog. Nirvanolkrankheit, ab.

Ueber die Analogie dieser Reaktion in klinischer und stoffwechselchemischer Beziehung mit der Serumkrankheit berichtet de Rudder in der Zeitschrift für Kinderhkd. 1926, daß nicht nur das morphologische Bild des Exanthems ähnlich sei, sondern auch bezüglich der Inkubationszeit eine weitgehende, fast gesetzmäßige Uebereinstimmung vorliege. Beide Exantheme treten durchschnittlich am 9. bis 12. Tage auf, d. h. also nach einer Zeit, die zur Ausbildung von im Körper noch nicht vorhandenen Ambozeptoren ausreicht. Auch die blutchemischen Untersuchungen ergaben bei beiden Exanthemen eine alkalotische Umstimmung des Organismus während der Inkubationszeit und einen plötzlichen Umschlag in Richtung der Azidose mit Ausbruch des Exanthems. Im Prodomalstadium besteht eine Alkalose mit Kalziumentionisation und gesteigerter peripherischer Erregbarkeit, bis dann durch Elektrolytenverschiebung ein Umschlag in Azidose und damit Ausbruch des Exanthems erfolgt. de Rudder bezeichnet das mit der prodromalen Alkalose einhergehende Auftreten tetanischer Symptome geradezu als proanaphylaktische Tetanie, die ein Charakteristikum gewisser anaphylaktischer Reaktionen zu sein scheint.

Ein weiteres gemeinsames Symptom finden wir in der Gestaltung des Blutbildes, das bei beiden Krankheitsformen eine

eutliche Eosinophilie und Linksverschiebung zeigt; doch darüber später bei den klinischen Symptomen noch mehr.

Daß zur Auslösung des Serumexanthems nur eine einmalige Applikation nötig ist, während das Nirvanolexanthem erst nach fortlaufender Darreichung zum Ausbruch gelangt, liegt darin begründet, daß das Nirvanol als ein Kristalloid leicht und schnell ausgeschieden wird, während das Serum als ein Kolloid nicht schnell ausgeschieden werden kann, sondern von seinem Depot langsam abgebaut werden muß.

Frau Dr. Heffter bezeichnet in einer anderen Mitteilung über die Nirvanoltherapie als die Ursache der Nirvanolwirkung eine Aenderung des allergischen Zustandes des krankhaften Organismus und dadurch Beeinflussung der Reaktion auf infektiöse Schädlichkeiten; sie glaubt, daß beim Abbau des Nirvanols im Organismus Stoffe frei werden, die pyretogen wirken und zum Exanthem führen; der wesentliche Heilfaktor wäre dann das fast regelmäßig auftretende aseptische Fieber, das einige Tage anhält. Die Annahme, daß die Erzeugung des Fiebers imstande ist, eine Umstimmung des Organismus hervorzurufen, ist wohl sichergestellt durch die guten Erfolge der Malariatherapie bei der progressiven Paralyse. Wir werden später jedoch sehen, daß ein therapeutischer Effekt der Nirvanoltherapie auch vorhanden sein kann, ohne daß Temperatursteigerungen beobachtet werden und daß sich die gewünschte Reaktion des Organismus noch durch andere Symptome anzeigt.

Husler sucht die Wirkung des Nirvanols nicht auf dem Gebiete der Reizkörpertherapie, sondern glaubt an eine chemische Einwirkung auf gewisse Nervenzentren, offenbar auf das Corpus striatum als den Sitz der Chorealäsion. Für diese Auffassung spricht seiner Ansicht nach die anfängliche Steigerung der Erscheinungen als Folge einer Reizwirkung der noch geringen Dosierung, die dann bei zunehmender Einnahme von Nirvanol in eine sedative, lähmende Wirkung übergeht; die anhaltende Wirkung komme durch eine Kumulation und sehr langsame Ausscheidung zustande. Gegen diese Anschauung spricht, daß das

Nirvanol ein verhältnismäßig einfach gebauter Körper ist, der trotz einer gewissen Kumulationsfähigkeit doch schon nach wenigen Tagen ausgeschieden sein muß; denn nach dem Untersuchungsbefund von Prof. Gronove von der Technischen Hochschule Hannover konnte 12 Tage nach einer Nirvanolkur weder im Urin noch im Blut Nirvanol nachgewiesen werden.

Im folgenden möchte ich zunächst den Komplex der klinischen Symptome zusammenfassen, die bei der Nirvanolmedikation auftreten und die man nach v. Pfaundler als Nirvanolkrankheit bezeichnet; dabei möchte ich gleich eingangs betonen, daß man durchaus nicht in allen Fällen eine komplette Reaktion des Nirvanols findet, d. h. ein Auftreten aller Symptome, sondern daß oft genug nur Teilreaktionen vorhanden sind, die jedoch auch für den therapeutischen Effekt bedeutungsvoll sein können. Fieber, Exanthem und Beeinflussung des weißen Blutbildes sind die drei wesentlichen Symptome, unter denen die starke Umstimmung des Organismus zum Ausdruck kommt. Bei der Frage nach der Heilwirkung des Nirvanols müssen wir also, abgesehen von seiner hierbei nicht wesentlichen sedativen Komponente unterscheiden zwischen einer Wirkung auf zentrale, vegetative Regulierungssysteme, die in der Temperaturbeeinflussung zum Ausdruck kommt, einer Wirkung auf die Zellen der Hautkapillaren, die sich durch das Exanthem dokumentiert und schließlich noch einer Wirkung auf die Blutbildungsstätten, die durch das veränderte Blutbild nachgewiesen wird.

Dieses letzte Symptom ist nicht nur das konstanteste, sondern auch für den therapeutischen Effekt maßgebende, und darum sei es als erstes besprochen. Die hämatologischen Untersuchungen von Leichtentritt, Lengsfeld und Silberberg zeigen als hervorstechendstes Symptom eine ausgesprochene Eosinophilie, die durchschnittlich 8—10% beträgt, aber auch höhere Werte erreichen kann. Vielleicht liegt darin eine Unterstützung der de Rudderschen Deutung der Nirvanolkrankheit als anaphylaktischen Vorgang, indem die Eosinophilie als Abwehrreaktion des Organismus zur Unschädlichmachung von artfremdem Eiweiß aufzufassen ist,

Außer der Eosinophilie zeigt sich noch häufig eine Monozytose, die ebenso wie erstere nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Auftreten des Fiebers oder des Exanthems steht. Ferner wurde noch eine deutliche Linksxerschiebung der Neutrophilen zugunsten der Lymphozyten beobachtet. Daß diese Ausschwemmung unreifer Zellen nicht auf einer primären, vom Nirvanol ausgehenden toxischen Einwirkung auf das Knochenmark beruht, geht daraus hervor, daß sie erst mit dem Auftreten des Exanthems einsetzt, wenn doch schon eine durchschnittliche Gesamtmenge von fast 3 g Nirvanol gegeben ist. Ueber die Gesamtzahl der Leukozyten ergeben die Befunde der bisherigen Untersucher kein einheitliches Bild; während die drei genannten Autoren eine zwar in einzelnen Fällen phasenförmig schwankende, aber doch stets ausgesprochene Leukopenie fanden, berichtet Stettner in der Zeitschr. f. Kinderhkd. Bd. 45 über einen anfänglichen Leukozytenanstieg, der jedoch bald einer Leukopenie mit lymphatischen und monozytischen Krisen Platz machte. Auch die Untersuchungen von de Rudder an der Würzburger Kinderklinik ergeben eine starke Eosinophilie und erhebliche Linksverschiebung des Blutbildes, ohne eine wesentliche Veränderung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen. Vielleicht hängt die Gesamtleukozytenzahl direkt von der Höhe des eventuell auftretenden Fiebers und umgekehrt von der Wirkung des Nirvanols auf das leukopoetische System ab, sodaß die wechselnden Werte durch das Ueberwiegen des einen oder anderen Faktors erklärt werden könnten. Nach den Untersuchungen von Gottlieb an der Prager Universitäts-Kinderklinik konnte weder eine Leukozytose noch Leukopenie festgestellt werden; jedoch fand auch er in Uebereinstimmung mit anderen Untersuchern eine deutliche Eosinophilie und Lymphozytose.

Jedenfalls prägt sich im weißen Blutbild einwandfrei eine bedeutende Wirkung auf die zellulären Abwehrstellen des Organismus und somit eine wertvolle Unterstützung der Vorgänge bei der Infektabwehr aus. Als interessanten, aber noch nicht genügend untersuchten Nebenbefund stellte man an der Breslauer Kinder-

klinik in einem Fall eine deutliche Thrombopenie fest, durch die man vielleicht der Frage nach der Ursache der bei der Nirvanoltherapie hin und wieder auftretenden Schleimhautblutungen näher kommen kann.

Im Tierversuch fanden Leichtentritt, Lengsfeld und Silberberg, daß man unter der Einwirkung der Nirvanolfütterung beim Kaninchen eine zweifellose Beeinflussung im weißen Blutsystem in Richtung einer deutlichen Depression erzielen kann. In einem Fall fanden die Autoren klinisch und pathologisch-anatomisch völlig dasselbe Bild der Aleukie, wie es Frank bei durch Benzol vergifteten Tieren beschreibt. Besonders wird das myeloische System durch das Nirvanolgift schwer geschädigt, sodaß man schon die Anwendung des Nirvanols als leukotoxisches Therapeuticum bei den Leukämien in Betracht gezogen hat. Mikroskopisch zeigte sich eine hochgradige Schädigung des myeloischen Systems mit völliger Zerstörung des myelopoetischen Markgewebes. In der Niere zeigte sich bei diesen absichtlich toxischen Dosen keine Kapillar- oder Endothelschädigung, sondern nur eine gewisse Hyperämie des Organs.

Neben den Blutbildveränderungen finden wir als zweites Symptom der Nirvanolkrankheit das Auftreten eines Exanthems, welches durchschnittlich am neunten Tage auftritt und bei dessen Ausbruch als Zeichen einer eingetretenen Reaktion des Organismus das Nirvanol sofort abgesetzt werden muß. Das Exanthem beginnt meist im Gesicht mit einer diffusen Rötung und Schwellung, um dann in wechselnden Bildern als makulo-papulöses, klein- oder großfleckiges, bald masern-, bald scharlachähnliches auf den ganzen Körper überzugehen. Die durchschnittliche Dauer des Exanthems beträgt acht Tage, wobei ein kräftiges Exanthem einerseits für eine starke Reaktion des Organismus und größere Ausscheidung toxischer Substanzen spricht; andererseits wird durch eine gute immunisatorische Schutzfunktion der Haut ein zweites Auftreten derselben Infektion unwahrscheinlich gemacht. Die Ursache des Exanthems ist wahrscheinlich nicht allein bedingt durch die lokalen Vorgänge in den Zellen der Haut bei ihrer Funktion als

Ausscheidungsorgan des Organismus, d. h. durch eine einfache Anhäufung toxischer Substanzen und dadurch verursachte Kapillarschädigung; vielmehr liegt zum Teil der Angriffspunkt der Noxe sicher zentral im Vasomotorenzentrum, von wo er peripherwärts geleitet wird und als Zirkulationsstörung an der Haut als einer gerade gut und leicht wahrnehmbaren Stelle in Erscheinung tritt. Man betrachtet daher das Exanthem nicht als eine Folge von Stoffwechselstörungen, sondern als eine besondere Reaktionsfähigkeit des Organismus und insbesondere der Haut, wobei die Tatsache der Sensibilisierung, d. h. der Steigerung der Empfindlichkeit der Haut durch eine bestimmte Einwirkung, z. B. Sonnenbestrahlung, von Bedeutung ist. Interessant ist das Auftreten von Spät- bzw. Rezidivexanthemen, die in der Literatur beschrieben und auch von uns in einem Falle mit Sicherheit beobachtet wurden. Hierbei handelt es sich wohl um einen besonderen Reaktionstyp des betreffenden Organismus, der die Ursache für das verzögerte Auftreten des Exanthems ist. Daß neben den Hauterscheinungen auch solche der Schleimhaut auftreten können, nimmt bei den vielen gemeinsamen Funktionen und innigen Beziehungen dieser beiden Organe nicht weiter Wunder und ist eine bei den meisten Exanthemen und auch Erythemen beobachtete Tatsache. Wir selbst haben bei unserem eigenen Material nie irgendwelche Schleimhauterscheinungen gesehen. Husler berichtet über einen Fall von begleitender Conjunctivitis, Frau Dr. Pilz sah ein Bronchialschleimhautexanthem bei fehlendem Exanthem der Haut; in beiden Fällen besserte sich jedoch das Krankheitsbild nach einigen Tagen und der therapeutische Erfolg war ein guter. Die selten mitgeteilten Schleimhautblutungen erwähnte ich bereits als vielleicht ursächlich bedingt durch eine bestehende Thrombopenie.

Von entscheidender Bedeutung für die Brauchbarkeit eines Mittels ist unbedingt die Frage nach der Giftigkeit desselben bzw. nach evtl auftretenden Nebenerscheinungen. Da das Nirvanol nach den ersten klinischen Arbeiten, die es im großen und ganzen günstig beurteilten, als Sedativum rasch eine ausgedehnte Verbreitung fand, mehrten sich bald die Beobachtungen über die

Nachteile des Mittels. Die Erscheinungen entsprechen nach den Berichten von Froböse, Schlichtegroll, Reye u. a. durchaus dem klinischen Bild der Nirvanolkrankheit. In den meisten der mitgeteilten Fälle handelt es sich um ältere Patienten und zum Teil um Arteriosklerotiker, denen das Nirvanol in seiner ursprünglich gedachten Indikation als Schlafmittel gegeben wurde. Es ist sehr gut verständlich, daß gerade ältere Individuen mit einem veränderten rigiden Gefäßsystem mit erheblichen subjektiv und objektiv unangenehmen Nebenerscheinungen auf eine solche eingreifende Therapie ansprechen, und so ist es erklärlich, daß das Nirvanol als Sedativum bald wieder aus dem Arzneischatz gestrichen wurde. Genauer eingehen möchte ich auf einen von Majerus und einen von Frau Dr. Jacob mitgeteilten Fall, in dem das Nirvanol direkt als die Ursache einer letalen Nierenblutung bezeichnet wird. Es handelt sich in dem ersten Fall um einen Patienten mit einem Streptokokkenempyem mit Rippenresektion, dem wegen Schlaflosigkeit zehnmal 0.5 Nirvanol gegeben wird. Ein auftretendes urtikarielles Exanthem wird, da auf der Wunde ein Sublimatkissen lag, als Hg-Exanthem aufgefaßt. Nach Absetzen des Nirvanols und des Sublimats ging das Exanthem zurück. Neun Tage später tritt nach achttägiger Nirvanolmedikation ein erneutes scharlachähnliches Exanthem auf, das unter hohem Fieber, Stomatitis und Haematurie nach sieben Tagen zum Exitus führt. Die Sektion ergibt eine schwere haemorrhagische Nephritis die mit Wahrscheinlichkeit als Nirvanolwirkung bei einem vorher geschwächten Individuum aufgefaßt wird, da Streptokokken im Blut und in den Nieren fehlen, und die Nephritis auf der Höhe des Exanthems aufgetreten ist. Meines Erachtens ist in diesem Falle kein unbedingter ursächlicher Zusammenhang vorhanden; denn eine Nierenschädigung kann sowohl durch die lange bestehende Eiterung im Organismus, als auch durch die Sublimatmedikation bedingt sein. Der zweite Fall wird aus der Königsberger Nervenklinik mitgeteilt; eine Patientin, die neben anderen Schlafmitteln Nirvanol erhalten hatte, begann plötzlich hoch zu fiebern und bekam zugleich ein masernähnliches Exan-

them, das als Arzneimittelexanthem angesprochen wird; es verschwand nach einigen Tagen, um einem zweiten Platz zu machen, das nach einigen Tagen eine feine Schuppung zeigte und bald zu lamellöser Abhebung der Haut führte. Im Urin fand sich bald Eiweis, im Sediment hyaline Zylinder. Vierzehn Tage später Exitus; die Sektion ergibt das Bild einer Sepsis unbekannten Ursprungs; ob und wie weit die Erkrankung mit der Arzneiintoxikation im Zusammenhange stand, konnte nicht geklärt werden. Auch dieser Fall ist, wie die Verfasserin selbst betont, nicht mit Sicherheit als Nirvanolschädigung aufzufassen. Bei den anderen Patienten derselben Klinik, die gleichzeitig Nirvanol bekamen, zeigte sich zum Teil das uns bekannte Bild der Nirvanolkrankheit; Eiweiß im Urin konnte nie nachgewiesen werden. Auch fand man keinen Anhatspunkt dafür, daß die Nirvanolschädigungen ernsten oder gar lebensbedrohenden Charakter annehmen könnten. Sonst müßte man doch bei den zahlreichen anderen genau untersuchten Fällen der mit Nirvanol behandelten Patienten öfter einen pathologischen Sedimentbefund festgestellt haben; das ist jedoch, wie besondert Spaar auf Grund genauer Untersuchungen an 110 Fällen bei teilweise wochenlanger Medikation von 0,6 g Nirvanol pro Tag festgestellt hat, nie der Fall gewesen. Auch andere Autoren, wie Froböse, Schlichtegroll und Atzrott berichten niemals über eine nachweisbare Nierenschädigung, sondern nur über die auftretenden unangenehmen Nebenerscheinungen, die wir unter dem Begriff der Nirvanolkrankheit zusammenfassen. Darüber sollte man aber die Vorzüge des Nirvanols bei richtiger Indikation nicht vergessen und es vielleicht dadurch, daß man es in den Apotheken nicht frei zum Verkauf gelangen ließe, auf sein berechtigtes Anwendungsgebiet in der Kinderheilkunde beschränken. Ob das Exanthem als solches eine Heilwirkung betitzt, sei dahingestellt. Für uns ist es nur von Bedeutung als der Ausdruck einer gesteigerten Abwehr des Organismus. Da es beim choreatischen Kind mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit zu einer bestimmten Zeit zum Exanthem kommt, kann man mit Jadassohn annehmen, daß die Natur des Antigens

eine die Reaktion wesentlich beeinflussende Rolle spielt, während der eigentlichen Infektion bzw. dem Organismus offenbar nur eine untergeordnete Rolle beizumessen ist.

Als drittes Charakteristikum der Nirvanolkrankheit beobachtet man Temperatursteigerungen, die in den meisten Fällen unter der Therapie auftreten und mit dem Ausbruch des Exanthems ihren Höhepunkt erreichen. In anderen Fällen verhält sich die Temperatur ganz inkongruent zu den anderen Krankheitserscheinungen oder kommt in Fällen von sog. unterschwelliger Reaktion überhaupt nicht oder nur angedeutet zum Vorschein. Ueber die Möglichkeit therapeutischer Beeinflussung schwer heilbar nervöser Zustände — die ja bei der mehr oder weniger ausgesprochenen neuropathischen Grundlage der Chorea unbedingt eine Rolle spielen — durch Fieber besteht seit den Erfolgen der Malariatherapie kein Zweifel mehr. Es fragt sich nur, ob in unserem Falle diese Reaktion unbedingt zu einem Erfolg gehört oder ob ein therapeutischer Effekt auch ohne dieselbe vorkommt. Nach den Angaben in der Literatur und nach unseren eigenen Beobachtungen ist jedoch oft eine Besserung der choreatischen Erscheinungen auch ohne Temperatursteigerung festgestellt, sodaß bei der Nirvanoltherapie nicht allein das Fieber, sondern auch andere Momente eine ausschlaggebende Rolle spielen müssen.

Die Dosierung des Nirvanols ist eine an den verschiedenen Kliniken nicht ganz einheitlich geregelte: die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 0,3 bis 0,45 g, die bis zum Auftreten des Exanthems oder der Temperatursteigerung gegeben werden. Tritt nach 14 tägiger Nirvanoldarreichung keine klinische Reaktion auf, so ist das Mittel abzusetzen, da kein Erfolg mehr zu erwarten ist.

Aus der Literatur der bisher mit Nirvanol behandelten und veröffentlichten Choreafälle ergibt sich, daß der Erfolg allen anderen Maßnahmen überlegen ist, sodaß das Mittel von einzelnen Autoren als ein spezifisches Antichoreaticum bezeichnet wird. Als Erste berichtet Frau Dr. Röder von der hiesigen Kinderklinik über auffallend rasches Verschwinden choreatischer

Zuckungen durch Nirvanolbehandlung in zwei Fällen unter Ausbruch von Fieber und Exanthem am 9. bzw. 12. Tage. Gleich günstige Ergebnisse hatten die Versuche an der Münchener und Würzburger Kinderklinik, die von E. Heffter und Husler mitgeteilt wurden. de Rudder und Huber möchten das Nirvanol beschränkt wissen auf schwere und schwerste Choreafälle und empfehlen es wegen seiner Nebenerscheinungen nur zur Anwendung innerhalb der Kliniken, eine Forderung, die nach den Erscheinungen der Nirvanolkrankheit durchaus berechtigt ist und sich auch noch bei anderen Autoren findet. Bemerkenswert ist, daß nennenswerte Schädigungen oder Nachteile nicht beobachtet wurden, sofern die Behandlung unter genauer ärztlicher Kontrolle stattfand.

Unser eigenes klinisches Material erstreckt sich über zehn mit Nirvanol behandelte Choreafälle, deren Krankengeschichten ich im folgenden kurz anführen möchte.

1. JH. 10 Jahre.

Anamnestisch Novbr. 1928 Scharlach: Ende Dezbr. Auftreten der choreatischen Erscheinungen, besonders auf der rechten Seite. Behandlung mit Arsenferratose. Seit 3 Monaten stärkeres Auftreten der choreatischen Zuckungen.

Therapie: Einmal tgl. 0,3 g Nirvanol. Dabei bereits am 6. Tage Besserung. Kein Exanthem; am 6. Tage abends Temp. 39, am 7. Tage daher Absetzen des Nirvanols. Keine choreatischen Zuckungen mehr. Als Nachkur Spirozid und Arsenferratose. Nach 7 Wochen mit 3 kg Gewichtszunahme entlassen ohne jegliche Zuckungen.

2. A. B. 9 Jahre.

Anamnestisch o. B. Seit einigen Wochen Zuckungen der Arme und Gesichtsmuskeln. Da Pat. fiebert, wird zunächst von einer Nirvanolkur abgesehen und Spirozid 3 mal tgl. eine Tablette sowie Antipyretica gegeben. Nach 6 Wochen Einleiten einer Nirvanolkur 1 mal täglich 0,3 g. Am 11. Tage Fieber bis 39,2; Absetzen des Nirvanols; nach 3 Tagen Temp. normal. Keine choreatischen Zuckungen mehr beobachtet; Pat. bleibt wegen eines Lungenkatarrhs noch in Behandlung.

3. E. M. 10 Jahre.
Anamnestisch Dezbr. 27 Mandelentzündung. Februar 28 Beginn der Unruhe; chorcatische Zuckungen besonders auf der rechten Seite. Unter Eisen- und Arsenbehandlung Besserung, nach Schulbeginn starke Verschlimmerung. Bei der Aufnahme zeigt das Kind starke choreatische Zuckungen der Hals-, Gesichts- und Extremitätenmuskulatur.
Therapie: 1 mal tgl. 0,3 g Nirvanol; 10 Tage lang; Auftreten eines Exanthems, Nirvanol ab; kein Fieber: Kind viel ruhiger. Nachkur mit Spirocid. tgl. 0,25 g. Fast 4 Wochen nach der Aufnahme nehmen die Zuckungen wieder zu; nach 2 mal tgl. 0,1 Luminal Fieber und nach 2 Tagen mobilliformes Exanthem. Nur noch ab und zu choreatische Bewegungen. Vom 30. Tage ab Solutio Fowleri in steigender und fallender Dosis. Nach 8 Wochen geheilt entlassen.
3. M. L. 9 Jahre.
Anamnestisch: vor 3 Wochen leichter Gelenkrheumatismus, vor 14 Tagen Angina und Fieber; seit mehreren Wochen sich steigernde Unruhe. Essen und Sprechen war zuletzt schwierig. Bei der Aufnahme reduzierter Ernährungszustand, schwerer choreatischer Zustand.
Therapie: Sofort 1 mal tgl. 0,3 g Nirvanol; kein Fieber; am 9. Tag Auftreten eines Exanthems; daher Absetzen des Nirvanols. In der Nachbehandlung mit Extractum canabis und Arsen sehr gute Erholung; Gewichtszunahme; keine choreatischen Zuckkungen mehr. Nach 6 Wochen geheilt entlassen.
5. H. B. 6 Jahre.
Anamnestisch: seit einigen Wochen Halsschmerzen, Appetitlosigkeit. Beim Aufnahmebefund starke motorische Unruhe; Grimassieren.
Therapie: 1 mal tgl. 0,3 g Nirvânol; am 9. Tag Auftreten eines Exanthems; daher Absetzen des Nirvanols. Mit dem Ausbruch des Exanthems ging eine Temperatursteigerung bis 37,6 einher, die nach 4 Tagen lytisch zur Norm abfielen. Keine choreatischen Zuckungen mehr; nach 3 Wochen geheilt entlassen.

6. G. A. 7 Jahre.
Anamnestisch: Vor einem Jahr Grippe mit Lungenentzündung; vor einigen Monaten Masern. Seitdem hustet Patientin; außerdem Pavor nocturnus. Kind ist sehr leicht aufgeregt. Krankheit begann mit Zunge ausstrecken; Lachen ohne Grund; Grimassieren, Zuckungen. Vom Arzt draußen 7 Wochen mit Arsen-Luminaletten und Bettruhe behandelt. Nach leichter Besserung jetzt Rückfall, daher Ueberweisung.
Therapie: Da eine 14tägige Spirocidkur ohne Erfolg blieb, Einleiten einer Nirvanolkur. Am 12. Tage unter Temperaturanstieg bis auf 38,4, Auftreten eines morbilliformen Exanthems, das sich schnell verstärkt. Am 14. Tag geht die Temperatur bis 39,3, wobei des Allgemeinbefinden jedoch nur wenig gestört ist. Abfall der Temperatur nach 4 Tagen zur Norm. Exanthem fast verschwunden. Auf dringenden Wunsch der Mutter frühzeitig entlassen. Nach Bericht des weiter behandelnden Arztes drei Tage nach der Entlassung unter Fiebererscheinungen Auftreten eines großfleckigen Exanthems, das wohl als Exanthemreciditiv aufzufassen ist. Choreatische Zuckungen wurden nicht mehr beobachtet.
7. E. M. 10 Jahre.
Anamnestisch: 1926 chronische Otitis media. Seit einigen Monaten zittert Patient mit dem Kopf; unruhig im ganzen Wesen.; zappelige Bewegungen; Tremor der Hände.
Therapie: Einleiten einer Nirvanolkur einmal tgl. 0,3 g. Am 11. Tage ohne Temperaturansteigung Auftreten eines Exanthems. Daher Absetzen des Nirvanols. Auch im weiteren Verlauf keine Temperatursteigerungen. Nach 4 Wochen geheilt entlassen.
8. J. D. 6 Jahre.
Anamnestisch: in den letzten Monaten Angina, Grippe, Keuchhusten; seit 3 Wochen Veitstanz.
Aufnahmebefund: sehr unruhiges Kind; choreatische Bewegungen in allen Muskelgruppen. Sprache undeutlich, stockend und stammelnd; erhebliche hereditäre Belastung, da Muttter stark nervös.
Therapie: Einmal 0,3 g Nirvanol tgl. Am 9. Tage Auftreten

eines Exanthems ohne Fieber: daher Nirvanol ab. Nach einigen Tagen ist das Kind viel ruhiger und zeigt kaum noch choreatische Zuckungen; nach drei Wochen wird das Kind entlassen mit ganz vereinzelten Zuckungen in Armen und Beinen. Nach etwa einem halben Jahr Wiederaufnahme wegen stärkerer choreatischer Bewegungsstörungen. Unter Bettruhe und dreimal tgl. 0,05 g Luminal keine Besserung, sodaß nach 14 Tagen mit einer Nirvanolkur in üblicher Dosierung begonnen wird. Da nach 12 Tagen weder Fieber noch Exanthem aufgetreten ist, wird Nirvanol abgesetzt. Die Choreasymptome gehen jedoch nach einigen Tagen so gut zurück, daß das Kind nach 14 Tagen entlassen werden kann. Nach 5 Monaten erneute Aufnahme wegen Zunahme der Zuckungen. Wegen bestehender Temperatur vorläufig keine Nirvanolkur. Das Kind macht die Masern durch, bekommt ein typisches Masernexanthem und zeigt während und nach dieser Zeit keine choreatischen Erscheinungen mehr. Nach 7 Monaten wiederum ein Chorearecidiv, das nach 14 tägiger Nirvanolbehandlung ohne Fieber und ohne Exanthem eine deutliche Besserung zeigt; Kind bleibt wegen Rachenkatarrhs weiter in Behandlung, ist in den nächsten Wochen viel ruhiger, zeigt aber noch zeitweise choreatische Zuckungen.

9. E. B. 8 Jahre.

Anamnestisch: Vor 4 Wochen schwere Mandelentzündung; im Anschluß daran motorische Unruhe. Bei der Aufnahme deutliche ausfahrende choreatische Bewegungen.

Therapie: einmal tgl. 0,3 g Nirvanol. Am 9. Tage Auftreten eines Exanthems: daher Absetzen des Nirvanols. Am 14. Tage Temperatur 38,3, die unter Auftreten eines neuen Nirvanolexanthems in 4 Tagen zur Norm absinkt. Die choreatischen Zuckkungen sind anfangs noch stärker, gehen jedoch in den nächsten Tagen sichtlich zurück, sodaß das Kind nach weiteren 14 Tagen gesund entlassen werden kann.

10. E. W. 7 Jahre.

Anamnestisch: Im Anschluß an eine Angina Auftreten der Chorea vor etwa 9 Monaten; eine 3monatliche Krankenhausbehand-

lung brachte keine Besserung. Vor 4 Wochen Masern; danach starke Verschlimmerung des Leidens.
Befund: Dauernd choreatische Bewegungen des Gesichtes, der Hände und Füße, die sich bei Aufregung sehr steigern.
Therapie: Einmal tgl. 0,3 g Nirvanol; in den ersten Tagen Verschlimmerung, bis am 9. Tage ein morbilliformes Exanthem auftritt. Am 11. Tage Fieber bis 39,6, das in 4 Tagen lytisch zur Norm abfällt. Nach weiteren 6 Tagen wesentliche Abnahme der Zuckungungen: deutliche Besserung. Im Blutbild Eosinophilie, Monozytose, Lymphozystose: trotz des Fiebers keine Leukozytose.

Die Dosierung betrug bei uns 0,3 g pro Tag, die per os gegeben wurden bis zur klinischen Reaktion, d. h. bis zum Auftreten des Exanthems oder einer Temperatursteigerung, was wir in fast sämtlichen Fällen spätestens bis zum 11. Tage erreichten; nur im Fall Nr. 8 konnten wir keine solche Reaktion beobachten.

Anamnestisch fanden wir in 9 Fällen einen nachweisbaren vorausgegangenen Infekt, z. B. Gelenkrheumatismus, Scharlach, Masern, Angina u. a. Recidive sind uns nur bei Fall 8 bekannt geworden, bei dem eine erhebliche hereditäre Belastung von seiten der Mutter vorliegt; aber es gelang uns wiederholt, die choreatische Unruhe durch eine Nirvanolkur zum Verschwinden zu bringen bzw. erheblich zu mildern, während andere therapeutische Versuche bei demselben Patienten ohne sichtbaren Erfolg blieben. Interessant war die Beobachtung, daß im Fall 10 durch eine interkurrente Masernerkrankung eine wesentliche Verschlimmerung der Choreasymptome eintrat, während bei der gleichen Erkrankung im Fall 8 eine deutliche Besserung eintrat. Temperatursteigerungen fanden wir bei 6 Fällen, ein Exanthem bei 8 Fällen, beides zusammen bei vier Fällen davon. Der durchschnittliche Aufenthalt in der Klinik betrug, wenn man von dem wiederholt recidivierenden Fall absieht, etwa 6 Wochen, eine Krankheitsdauer, die wohl wesentlich kürzer ist, als bei den anderen therapeutischen Maßnahmen. Besonders betonen möchte ich, daß wir in keinem Fall irgend welche bedrohlichen Neben-

erscheinungen oder nachhaltige Schädigungen beobachtet haben: auch habe ich in den aus den Kinderkliniken stammenden Berichten keine solche Angaben gefunden. In mehreren Fällen zeigte sich anfangs eine deutliche Steigerung der choreatischen Zuckungen, die auch von zahlreichen anderen Autoren beobachtet und mitgeteilt wurde, die aber nach einigen Tagen schwand und einer sichtbaren Besserung Platz machte. Diese Unruhesteigerung ist nach de Rudder als eine durch prodomale Alkalose bedingte latente Tetanie zu betrachten, die mit einer gesteigerten peripheren Nervenerregbarkeit einhergeht und als ein Zeichen der Reaktion des Organismus aufzufassen ist. Aber nicht nur als solches ist uns diese Erscheinung wichtig, sondern sie hat auch einen ganz erheblichen differentialdiagnostischen Wert zur Unterscheidung der echten choreatischen Zuckungen auf der Basis eines Infektes gegenüber den unruhigen Bewegungen auf rein nervöser Grundlage. Diese letzteren erfahren durch die Nirvanoltherapie keine Verstärkung, aber auch keine oder nur geringe Besserung, und vielleicht kann man so wenigstens einen Teil der sog. nirvanolresistenten Fälle erklären, die von einzelnen Autoren beschrieben werden. Irgendwelche bedenklichen Folgeerscheinungen haben wir in keinem Falle gesehen, sodaß wir bei der Choreatherapie das Nirvanol nicht mehr missen möchten. Es gelang uns in jedem Fall, wenn auch nach vorübergehender Verschlechterung des Krankheitsbildes, die choreatischen Symptome zum Verschwinden zu bringen und zwar in wesentlich kürzerer Zeit als bei den anderen Behandlungsmethoden.

Leider ist damit jedoch nicht die Disposition der Kinder zu rheumatischen Erkrankungen in allen Fällen endgültig beseitigt, d. h. die Möglichkeit der Recidivierung der Chorea bleibt bestehen. Wir können wohl eine länger dauernde Sedation erzielen, die um so länger ist, je geringer die neurophatische Komponente der Chorea bei dem betreffenden Individuum ist. In Fällen mit dominanten Symptomen hereditärer Belastung, d. h. bei neuropathischen Individuen, ist der Erfolg weniger zufriedenstellend, während die Wirksamkeit des Nirvanols besser ist, wenn die

Grundursache in einer chemisch-physiologischen Gleichgewichtsstörung lag. Dann befindet sich der Körper durch die rheumatische Infektion bereits in einer bestimmten Abwehrstellung und in der Anregung und Steigerung dieser Infektabwehr wird das Wesen der Heilwirkung der Nirvanoltherapie erblickt.

Literatur.

Adelsberger, L., Das Verhalten der kindlichen Haut gegenüber verschiedenen Reizen. Ztschr. f. Kdhk. Bd. 43.

Atzrott, Ueber Nirvanolvergiftungen. Therapie der Gegenwart. 1920, Heft 10.

Brodfeld, Erfahrungen mit dem Schlafmittel Nirvanol. Med. Klin. 1920 Nr. 7.

Brünecke, Zusammenfassendes über Nirvanol. Berl. Klin. WSchr. 1920 Nr. 14.

Curschmann, Ueber die therapeutische und toxische Wirkung des Nirvanols, Therapeutische Monatshefte. Febr. 1918.

Freund, Nebenerscheinungen des Nirvanols. Dtsche Med WSch. 1919 Nr. 50.

Froböse, Gegen die Anwendung von Nirvanol. Dtsche Med. WSchr. 1920 Nr. 7.

Fuhrmann, Ueber Nirvanol. Med. Klinik 1920 Nr. 30.

Golliner, Nirvanolvergiftung. Dtsche Med. WSchr. 1919 Nr. 3.

Heffter, Nirvanolbehandlung bei Chorea minor. Ztschr. f. Kinderhkd. Bd. 38 Nr. 4.

Husler, Nirvanol bei Chorea minor. Ztschr. f. Kinderhkd. 38 Nr. 4.

Jacob' Ueber Nirvanolvergiftung. Dtsch. Med. WSch. 1919 Nr. 48.

Jakobi' Ueber Nirvanolexantheme. Ref. Med. Klinik 1920 Nr. 11.

Katzenstein, Ueber Erfahrungen mit Nirvanol. Med. Klinik 1920 Nr. 6.

Keller, Vorteile und Nachteile der Nervanolbehandlung der Chorea minor. Dtsch. Med. WSchr. 1928 Nr. 45.

Langer, Nirvanol bei Chorea minor. Med. Klinik 1928 Nr. 34.

Leichtentritt-Lengsfeld-Silberberg, Pro und contra Nirvanol. Med. Klinik 1928 Nr. 30.

Lesigang, Nirvanolkrankheit. Dtsch. Med. WSchr. Nr. 48.

Majerus, Erfahrungen mit Nirvanol. Berl. Klin. WSchr. 1918 Nr. 46.

Majerus, Ueber die Nirvanolwirkung. Therapeut. Monatsh. April 1919.

Matzdorff, Zur Nirvanolbehandlung der Chorea minor. Dtsch. Med. WSchr. 1926 Nr. 13.

Mautner, Neue Behandlungsmethoden der Chorea minor. Mitt. des Volksgesundheitsamtes 1927 Nr. 5.

Michalke' Erfahrungen mit Nirvanol. Dtsche Med. WSchr. 1919 Nr. 14.

Michalke, Azetylnirvanol, ein anscheinend atoxisches und zuverlässiges Nirvanolderivat. Münchn. Med. WSchr. 1921 Nr. 10.

Ochsenius, Zur Therapie der Chorea minor. Münchn. Med. WSchr. 1928 Nr. 27.

Pensky, Ein Fall von Nirvanolvergiftung. Med. Klinik 1918 Nr. 38.
Pilz, Auffallende Lungenerscheinungen bei Nirvanolintoxikationen. Arch. f. Kinderhkd. 1927 Bd. 82.
Piotrowski. Ueber Hydantoine als Hypnotika. Münchn. Med. WSchr. 1916 Nr. 43,
Rauschoff, Nirvanolexanthem des Genitale. Klin. WSchr. Nr. 16, 1924.
Reye, Ueber die schädlichen Wirkkungen des Schlafmittels Nirvanol. Münchn. Med. WSchr. 1920 Nr. 39.
Röder, Ueber die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde mit besonderer Berücksichtigung des Nirvanols. Therap. Monatsh. Febr. 1919.
Rosenthal. Nebenwirkungen des Nirvanols. Deutsche Med. WSchr. 1920 Nr. 5.
de Rudder, Die Nirvanolanaphylaxie. Unters, zum Anaphylaxieproblem. Ztschr. f. Kinderhkd. Bd. 42 Heft 3/4.
de Rudder, Die Nirvanoltherapie der Chorea minor. Therapie der Gegenwart 1928 Nr. 4.
Schellenberg, Nirvanol, ein neues Schlafmittel. Dtsche Med. WSchr. 1918 Nr. 4.
Schlichtegroll, Ein Fall schwerer Nirvanolvergiftung mit Heilung. Berl. Klin. WSchr. 1920 Nr. 26.
Spaar, Psychiatrische Erfahrungen mit Nirvanol und Azetylnirvanol. Münchn. Med. WSchr. 1923 Nr. 52.
Stettner, Ueber die Nirvanolkrankheit. Beitrag zur pharmakologischen Wirkung des Nirvanols. Haematologische Studien. Ztschr. f. Kinderhkd. 1928 Bd. 45, H. 5.
Stettner, Nirvanolkrankheit. Dtsche Med. WSchr. Nr. 48.
Tilling, Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel Nirvanol. Therap. Monatsh. Novbr. 1918 Nr. 11.
Vögele, Serumexanthemen und Nirvanolexanthem. Dtsche Med. WSchr. 1919 Nr. 22.
Wernecke. Phenyläthylhydantoin (Nirvanol), ein neues Schlaf- und Beruhigungsmittel, Dtsche Med. WSchr. 1916 Nr. 39.

Lebenslauf.

Am 9. September 1905 wurde ich, Karl Franke als zweiter Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Paul Franke in Bad Harzburg geboren. Nach dreijähriger Vorschulbildung besuchte ich das dortige Reformrealgymnasium, das ich Ostern 1924 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Dann widmete ich mich dem Studium der Medizin in Göttingen bis zum bestandenen Vorexamen Ostern 1927. Anschließend ging ich je ein Semester nach Wien, Kiel und Innsbruck. Die restlichen klinischen Semester war ich wieder in Göttingen, wo ich im Februar 1930 mein Staatsexamen bestand. Seit dieser Zeit bin ich an der Universitäts-Frauenklinik als Medizinalpraktikant tätig.